

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. Erich Müller

Histologische Strukturanalysen
regressiv veränderten Gewebes
im Abrasionsmaterial

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen



Vorgelegt von
Günter S p a n k n e b e l
aus Stuttgart

Referent: Priv.Doiz.Dr.med. Kurt Elster
Korreferent: Prof. Dr. med. Erich Müller
Dekan: Prof. Dr. med. Fritz Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Mai 1959

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. ERICH MÜLLER)

Histologische Strukturanalysen regressiv veränderten Gewebes im Abrasionsmaterial

Von

K. ELSTER und G. SPANKNEBEL

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. Mai 1959)

Einleitung und Problemstellung

Bei der histologischen Untersuchung von Abrasionsmaterial aus dem Uterus fallen immer wieder Komplexe mehr oder weniger stark regressiv veränderten Gewebes auf, die bei der in der Einsendungsdiagnostik angewandten routinemäßigen Untersuchungstechnik keine sichere Beurteilung hinsichtlich ihrer formalen und kausalen Genese zulassen.

Wenn auch in vielen Fällen auf Grund des Gesamtaspektes, d.h. der vorherrschenden charakteristischen Veränderungen eine Diagnose gestellt werden kann, so resultiert doch mitunter eine gewisse Unsicherheit infolge des Unvermögens, stärker alterierte Gewebsformationen in die diagnostische Beurteilung mit einzubeziehen. Mit nachfolgenden Untersuchungen wurde der Versuch unternommen, den gleichsam amorphen Bestandteilen des Curettagematerials durch Anwendung verschiedener Färbemethoden und vergleichende Beobachtungen ein Strukturbild zu „entlocken“, das gewisse formalgenetische Rückschlüsse ermöglicht.

In dem uns zugänglichen Schrifttum finden sich einzelne Arbeiten, die dieses Problem berühren, doch fehlen unseres Wissens systematische Strukturanalysen auf diesem Gebiet. In den wenigen Untersuchungen, in denen regressive Veränderungen der Uterusschleimhaut Erwähnung finden, wird zumeist von einer anderen Fragestellung ausgegangen, so daß sie vielfach als Nebenfund oder als Teilfaktor gewertet werden. Letzteres mag durchaus zutreffen; wir wollen jedoch bewußt das „Regressive“ des Abrasionsmaterials in den Mittelpunkt und an den Anfang der Betrachtungen stellen, um den Gegebenheiten der praktischen Diagnostik gerecht zu werden. Dieser unterschiedliche Blickwinkel gestattet somit auch — allerdings nicht ohne gewisse Einschränkungen — einen Vergleich der Untersuchungsergebnisse.

Auf diese Weise soll an Hand verschiedener Färbemethoden und der bereits bekannten Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit versucht wer-

den, regressive Veränderungen der Uterusschleimhaut zu analysieren und darüber hinaus sie auf ihren diagnostischen Wert zu überprüfen

Als Untersuchungsmaterial standen die eingesandten Curetten zur Verfügung. Hier darf gleich bemerkt werden, daß wir auf Uterusschnitte, wie sie für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragen der endometranen Schleimhautdiagnostik von G. F. WINTER gefordert werden, aus praktischen Erwägungen heraus bewußt verzichtet haben. Wie sich der Pathologe heute mit kleinen Leberpunktaten und Magenbiopsiepartikeln bei der Stellung seiner Diagnose begnügen muß, so hat er sich auch mit dem vielfach für eine sichere Diagnosestellung unzureichenden Material, das bei einer Abrasion gewonnen wird, auseinanderzusetzen. Aus diesem Grund haben wir unsere Untersuchungen bewußt allein an dem eingesandten Abrasionsmaterial durchgeführt, um für die praktische Diagnostik Hinweise geben zu können. Überdies ist, wie wir uns an einigen zur Orientierung durchgefärbten Uterusschnitten frisch Verstorbener überzeugen konnten, ein dem im Abrasionsmaterial nachweisbaren regressiv veränderten Komplexen völlig identisches Bild am Uterusschnitt nicht zu erwarten.

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an ungewaschenen, in 10%igem Formalin fixierten Curetten nach Paraffineinbettung vorgenommen. Für die grobe Orientierung wurden Hämatoxylin-Eosin(H.E.)-Schnitte verwendet, für die genauere morphologische Detaillierung wurden die histologischen Schnitte nach folgenden Methoden gefärbt: van Gieson, Goldner, Gömöri, Weigert, Muci-Carmin, Best-Carmin, MeManus und Hotchkiss.

Von dem zur Untersuchung eingesandten Abrasionsmaterial wurden in 690 Fällen je vier histologische Schnitte zunächst bei H.E.-Färbung auf bestimmte, hinsichtlich ihrer formalen Genese nicht absolut sicher zu klärende Gewebekomplexe gemustert, die wir als regressive Veränderungen der Uterusmucosa auffaßten. Bei genauer Durchsicht konnten in knapp 90% aller H.E.-Präparate derartige Veränderungen gefunden werden. Hiervon wurden 200 geeignete Fälle mit besonders deutlich erkennbaren regressiven Veränderungen herausgesucht. 28 dieser Fälle wurden nach den angegebenen Färbemethoden behandelt, diese und die übrigen hinsichtlich einander entsprechender charakteristischer Gewebekomplexe geordnet und auf Beziehungen zu der diagnostizierten Erkrankung hin untersucht.

Begründung der Anwendung der verschiedenen Färbemethoden

Die Notwendigkeit zur Durchfärbung der einzelnen histologischen Schnitte nach verschiedenen Färbemethoden ergab sich aus dem nicht seltenen Versagen der routinemäßig angewandten H.E.-Färbung bei der Diagnosestellung. Einige charakteristische Beispiele hierfür: So ergab sich bei H.E.-Schnitten häufig die Frage: handelt es sich um drüsenlose Stromaanteile, beispielsweise von Polypen oder um Myometriumanteile; um hämorrhagisch infarzierte Polypen oder blutig durchtränktes Endometrium bei verzögerter Abstoßung; um „hyaline

Thromben“, „Stromaödem“, Deciduaanteile oder Blutreste; um alters-atrophische Schleimhaut mit faserreichem Stroma oder um einen Corpuspolypen; um beginnende Abstoßung oder Endometritis usw. Die Auswahl der einzelnen Spezialfärbungen trafen wir nach den in Uterusgeschabseln überhaupt zu erwartenden Gewebearten. So wendeten wir zur Darstellung unterschiedlicher Stromaformationen, wie z.B. Cervix, Corpus, Polypen, Stroma, die Färbung nach VAN GIESON an. Über diese Methode hinaus sollte uns die Färbung nach GOLDNER eine diffizilere Abgrenzung von Bindegewebsformationen, Eiweißniederschlägen und Blutresten ermöglichen. Zur Darstellung reticulärer Fasergrundstrukturen sollte die Färbung nach GÖMÖRI dienen, während die Methode nach WEIGERT Fibrinausfällungen erfassen mußte. Außerdem wendeten wir anfänglich die Mucicarmin- und Bestcarmin-Färbung an. Da letztere Methoden für unsere Fragestellung nicht die gewünschten Ergebnisse zeitigten, führten wir zur funktionellen Diagnostik der Corpus-Cervix-Drüsen die Färbung nach McMANUS und HÖTCHKISS durch mit Acetylierung bzw. Entacetylierung der Schnitte und PJS-Reaktion. Über die Erfassung des Funktionszustandes der Drüsen hinaus sollte uns diese Methode auch bei einer Differenzierung der Drüsentypen helfen.

Ergebnisse

Bei der Durchuntersuchung der 200 Fälle mit deutlich erkennbaren regressiven Komplexen fanden sich im allgemeinen fünf verschiedene, jeweils charakteristische Veränderungen. Diese sollen nun an Hand einzelner typischer Fälle im Hinblick auf ihr färberisches Verhalten bei H. E. beschrieben werden.

Fall I: Einlaufnr. 39/59. 42jährige Patientin. Abrasionstermin: 3. I. 1959. Letzte Regel: 13. 12. 1958. Beginn der Erkrankung: vor 14 Tagen mit leichter Blutung. — Zwischen reichlich Blut einige kleine Schleimhautkomplexe mit unterschiedlich dicht liegenden, mäßig stark geschlängelten, nicht sezernierenden Corpusdrüsen. Stroma kleinzellig und faserreich. Weiterhin findet man größere nahezu *strukturlose Komplexe*, in denen lediglich an Gefäße erinnernde Spalt- und Hohlräume abgrenzbar sind. Daneben erkennt man noch einzelne Leukocyten sowie Gruppen von intensiv angefärbten, dicht liegenden, vielfach *strangförmig angeordneten* Kernen. Oft zeigen sich in dichter Lagerung sogenannte *Chromatinzöpfe*. Im Randgebiet sind Cervixdrüsen und homogene Schleimmassen abgrenzbar. — *Diagnose:* Anteile eines zerfallenen Cervixpolypen; ovarielle Dysfunktion.

Fall II: Einlaufnr. 6031/58. 40jährige Patientin. Abrasionstermin: 26. 11. 1958. Weitere Angaben fehlen. — Zwischen reichlich Blut Schleimhautkomplexe mit dicht liegenden, mäßig stark geschlängelten Corpusdrüsen, deren Epithelien Mittelstellung der Kerne und keine Sekretion zeigen. Stroma kleinzellig und von Blutungen durchsetzt. Aus dem die Corpusdrüsen umgebenden Stroma heben sich immer wieder rosafarbene *strukturlose Komplexe* vorwiegend in basalisnahen Anteilen ab; sie sind von dunkelblauen Kerntrümmern, Erythrocyten und Leukocyten in wechselnder Dichte durchsetzt. Ebensolche strukturlosen Bänder finden sich losgelöst von kompakteren Schleimhautanteilen in frischeren und älteren

Blutmassen. Dazwischen liegen offenbar einige Cervixdrüsenepithelien. — *Diagnose:* glanduläre Schleimhauthyperplasie, verzögerte oder verlängerte Abstoßung.

Fall III: Einlaufnr. 599/59. 19jährige Patientin. Abrasionstermin: 27. I. 1959. Entbindung vor 10 Wochen, seither Dauerblutung. — Corpusschleimhaut zeigt Aufbau aus regenerierenden, etwas unterschiedlich dicht liegenden Corpusdrüsen. Vereinzelt werden von der Schleimhaut größere *plumpe, hyaline Komplexe* eingeschlossen. Diese sind von blaßroter Farbe und lassen in ihren fast homogenen Feldern eben noch eine deciduale Struktur erkennen. In der regenerierenden Schleimhaut sieht man eine nahezu diffuse entzündliche Infiltration, an der sich neben Leukocyten auch Lymphocyten und Plasmazellen beteiligen. — *Diagnose:* Ovarielle Dysfunktion mit verzögerter Regeneration und Endometritis. Einzelne Bezirke entsprechen in Organisation befindlichen Schwangerschaftsresten.

Fall IV: Einlaufnr. 707/59. 49jährige Patientin. Abrasionstermin: 31. I. 1959. Letzte Regel: unbekannt. Metrorrhagien. — Histologisch findet man breite Schleimhautstreifen, die in unterschiedlich dichter Lagerung cystisch erweiterte Corpusdrüsen enthalten. Ihre Epithelien zeigen keine Sekretion. Stroma kleinzellig, etwas ödematös aufgelockert. Dazwischen sieht man stark erweiterte, blutgefüllte Gefäße, an deren Endothel sich blaßblaurote homogene Massen niedergeschlagen haben, die sich streifig in das Gefäßlumen erstrecken und von einzelnen Leukocyten durchsetzt sind. Kleinkalibrige Gefäße sind teilweise völlig von diesen „*hyalinen Thromben*“ ausgefüllt. Außerdem finden sich einige unter Fall II beschriebene Veränderungen. — *Diagnose:* Glandulär-cystische Schleimhauthyperplasie mit Zeichen der verlängerten Abstoßung.

Fall V: Einlaufnr. 6073/58. 42jährige Patientin. Abrasionstermin: 27. II. 1958. Histologisch breite Schleimhautstreifen, in denen die Corpusdrüsen unterschiedlich dicht liegen. Vielfach sind sie cystisch erweitert. Ihre Epithelien zeigen keine Sekretion. Stroma kleinzellig und dicht. Verschiedentlich trifft man hier, mehr oder weniger ausgedehnt, blaßviolette teils *homogene*, teils *vacuolige* Felder, die sich vom umgebenden Stroma oft durch nicht anfärbte schmale Zonen absetzen. Daneben zeigen sich im Stroma immer wieder Erythrocyten in wechselnd dichter Lagerung. — *Diagnose:* Glandulär-cystische Schleimhauthyperplasie; „Stromaödem“.

Zur besseren Übersicht sei das Ergebnis bei Anwendung oben aufgeführter Färbemethoden in einer Tabelle dargestellt (Tabelle 1 und 2).

Histochemische Polysacchariddarstellung nach HOTCHKISS und McMANUS Perjodsäure-(PJS) Reaktion

Die 1. Kontrollfärbung (Acetylierung der Glykol- und Aminogruppen) fiel bei sämtlichen Schnitten negativ aus. Somit kann das Ergebnis des Hauptversuches hauptsächlich auf Glykol- und Aminogruppen zurückgeführt werden.

Beim 2. Kontrollversuch (Entacetylierung) wurden die fraglichen Komplexe in Farbtönen von violettrot bis blaßrosa angefärbt: das positive Ergebnis dürfte nach McMANUS und CASON vorwiegend von Glykolgruppen bewirkt werden.

Der Vorversuch auf störende Substanzen fiel in allen Schnitten negativ aus. Ergebnisse des Hauptversuches in Tabelle 2.

Besprechung der Ergebnisse

Im folgenden soll versucht werden, die nach Anwendung oben genannter Färbemethoden gewonnenen Ergebnisse zu deuten, sie mit denen anderer Autoren zu vergleichen oder in Beziehung zu setzen und sie auf ihren diagnostischen Wert hin zu überprüfen.

Tabelle 1. *Farbtonung der regressiven Veränderungen nach VAN GIESON, GOLDNER, GÖMÖRI und WEIGERT*

Fall (H. E.)	Histologische Diagnose	VAN GIESON	GOLDNER	GÖMÖRI	WEIGERT
I. Kernstränge und Chromatinzöpfe in blaßrosa Grundsubstanz	Anteile eines zerfallenen Cervixpolypen	schmutziggelb; in kern-dichteren Abschnitten braunrötlicher Grund-ton	schmutzibraunrot mit gut abgrenzbaren Erythrocyten, „Kernstränge“ und „Chromatinzöpfe“ in smaragdgrüner Grundsubstanz	unterschiedlich dichtes präkollagenes Fasernetz mit Zeichen der „Desimpregnation“, Verdichtung der Fasern um die zahlreichen Gefäße	negativ
II. „Strukturlose Komplexe“ basalnah	glanduläre Schleimhauthyperplasie, verzögerte Abstoßung	schmutziggelb	grau; auch einzelne „Kernstränge“ in smaragdgrüner Grundsubstanz	Faserbruchstücke innerhalb dieser Komplexe nachweisbar	negativ
III. Plümpe hyaline Komplexe	Ov. Dysfunktion mit verzögerter Regeneration, Endom. Schwangerschaftsreste	blaßgelb mit rötlichen Arealen	blaßgrün; Gefäßwandungen intensiv grün	plümpe, teilweise spirallige Faserbruchstücke; Gefäßwandungen bräunlich	blaßrosa
IV. Hyaline Thromben	glandulär-cystische Schleimhauthyperplasie	gelb	rostbraun	in hyalinen Thromben keine Faserstruktur	negativ
V. Stromaödem	glandulär-cystische Schleimhauthyperplasie	intensiv- bis schmutziggelb	Übergänge von gelb bis karmesinrot	um die Ödemseen aufgelockertes weites Faser-maschenwerk; beginnende bräunliche Färbung	blaßrosa; Drüseninhalt wabig oder fädig violett

Tabelle 2. Farbtönung der regressiven Veränderungen nach HOTCHKISS

Fall (H. E.)	Histologische Diagnose	PJS-Reaktion nach HOTCHKISS
I. Kernstränge und Chromatinzöpfe in blaßrosa Grundsubstanz	Anteile eines zerfallenen Cervixpolypen	Grundsubstanz kräftig- bis blaßrosa. Cervixdrüsen intensiv rotviolett
II. „Strukturlose Komplexe“ basalis-nah	glanduläre Schleimhauthyperplasie, verzögerte Abstoßung	Grundsubstanz rosa; Drüsenepithelien Hotchkiss-negativ vereinzelt um Basalmembran rötliche Tingierung
III. Plumpe hyaline Komplexe	Ov. Dysfunktion mit verzögerter Regeneration, endom. Schwangerschaftsreste	Grundsubstanz schwachrosa, hyaline Komplexe dunkel-rubinrot
IV. Hyaline Thromben	glandulär-cystische Schleimhauthyperplasie	in Drüsenlichtungen ohne deutliche Zeichen der Sekretion stark positive Substanzen, Stromaödem positiv, hyaline Thromben blaßviolett, fädig
V. Stromaödem	glandulär-cystische Schleimhauthyperplasie	blaßrosa bis intensiv rotviolett

Eigentlicher Anlaß zu den Untersuchungen war das Versagen der H. E.-Färbung bei der Abgrenzung regressiv veränderter Polypenstromas gegenüber anderen, bei H. E. ähnlich gestalteten regressiven Veränderungen der Uterusmucosa. Dies schien nicht nur aus rein morphologischem Interesse von Bedeutung, sondern auch im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen.

Die Diagnose „Polypenanteile“, „hämmorrhagisch infarzierte, in Abstoßung begriffene Schleimhaut“, „atrophische Uterusmucosa“, „Myometriumanteile“ usw. ist wohl zumeist sicher zu stellen. Die Problematik in der Diagnosesstellung beginnt jedoch bei der Beurteilung des „Regressiven“, d. h. in der Beurteilung der regressiven Veränderungen, sobald sie das Bild des betreffenden Schleimhautkomplexes bestimmen. Dies gilt vor allem für solche Präparate, in denen der Gesamtaspekt keine sicheren Rückschlüsse auf die Genese der regressiven Veränderungen zuläßt.

Bevor in eine Diskussion der Ergebnisse eingegangen wird, sei zunächst der Begriff der „regressiven Veränderung“ definiert. Wir verstehen darunter ganz allgemein *eine Strukturalteration, die durch Gewebszerfall mit oder ohne sich anschließendem organisatorischem Prozeß bedingt ist.* Mit einbezogen sei auch der Strukturumbau durch Hyalinisierung oder kollagene Umprägung, wenngleich letzterer Prozeß auch einem Differenzierungsvorgang entsprechen kann.

Die Beurteilungsgrundlage für die Untersuchungen bildeten die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten und weitere 23 Fälle, bei denen die regressiv veränderten Komplexe auf Grund einer bestimmten

Lokalisation innerhalb erhaltenen Gewebes oder noch zu deutender charakteristischer Teilstrukturen analysierbar waren.

Bei Fall I handelt es sich um Anteile eines zerfallenen Cervixpolypen. Beim Fehlen von Drüsen würde der H.E.-Schnitt Schwierigkeiten in der Abgrenzung ergeben gegen: 1. Stromaanteile der Basalis, 2. Stromaanteile einer altersatrophischen Schleimhaut, 3. Myometriumanteile und 4. verbliebene, in den Regenerationsprozeß mit einbezogene Stromakomplexe bei verzögerter oder verlängerter unvollständiger Schleimhautabstoßung.

Kernstrukturen und Kernlagerung ergeben keinen Aufschluß. Dagegen zeigen sich deutlich Unterschiede im färberischen Verhalten der Grundsubstanz. Für das Polypenstroma ist charakteristisch die schmutziggelbe Anfärbung mit rötlicher Tingierung in kerndichteren Abschnitten im van Gieson-Präparat. Bei der Goldner-Färbung ist hierfür der smaragdgrüne Grundton kennzeichnend. Liegen dagegen Myometriumanteile vor, so sind die fraglichen Komplexe im Goldner-Präparat stets gelbbraun getönt, während sie bei van Gieson-Färbung Farbnuancen von gelb bis rot aufweisen. Mithin verspricht die Goldner-Färbung ein eindeutigeres Ergebnis.

Das Stroma der altersatrophischen Schleimhaut zeigt insofern ein anderes färberisches Verhalten, als bei GOLDNER ein graugrüner Farbton vorherrscht, während auch hier die van Gieson-Färbung durch Übergänge von gelben zu graurötlichen Farbtönen die Abgrenzung erschwert.

„Organisierte“ Schleimhautanteile bei unvollständiger Abstoßung lassen hinsichtlich der beiden in Rede stehenden Bindegewebsfärbungen nahezu das gleiche Bild wie Stromaanteile der altersatrophischen Schleimhaut erkennen. Hier gewinnt jedoch die Darstellung der Faserstrukturen an Bedeutung. So zeigen sich bei der Silberimprägnation nach GÖMÖRI beim Polypenstroma intensiv geschwärzte, vielfach in Zügen verlaufende, mitunter aber auch ein dichtes Maschenwerk bildende Faserelemente. Liegt ein stärkerer Zerfallsgrad vor, sind plumpe Faserbruchstücke nachweisbar (Abb. 1 und 2). Dabei sind jedoch vielfach die Konturen erweiterter Gefäße sichtbar, dem Stauungsbild bei der Infarzierung entsprechend. Derartige Gefäßveränderungen werden weder im Myometrium noch im Stroma der altersatrophischen Schleimhaut angetroffen. Zu betonen ist, daß die Anwendung der Silberimprägnation dann angezeigt ist, wenn bereits eine fortgeschrittene hämorrhagische Infarzierung mit Zerfall vorliegt und bei der Routinefärbung die Gefäßstrukturen nicht mehr nachweisbar sind. Auf das gleichartige Faserbild des Stromas der altersatrophischen Schleimhaut und der Basalis hat schon STAEMMLER hingewiesen, so daß hier mit der Silberimprägnation keine Abgrenzungsmöglichkeiten gegeben sind.

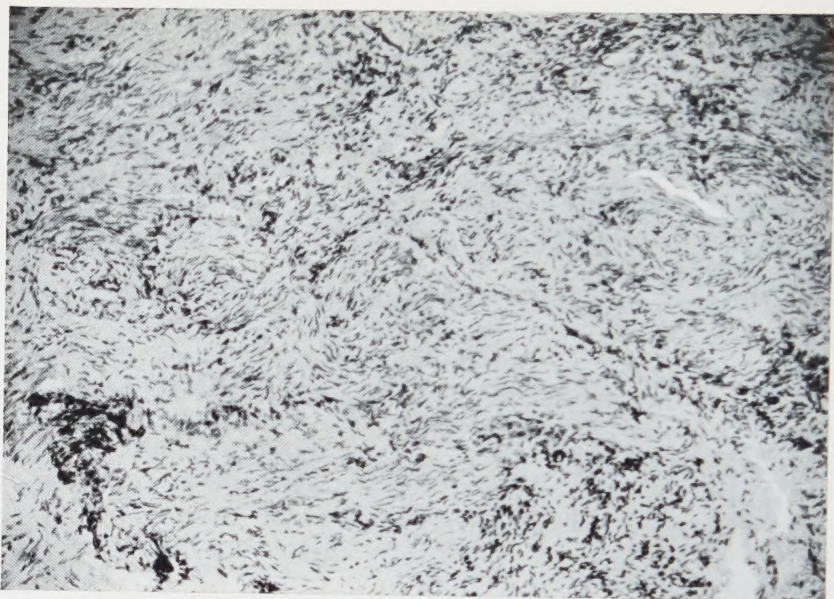


Abb. 1. Regressiv verändertes Polypenstroma. H.E. Bei GOLDNER smaragdgrüner Grundton. Links unten Drüsenrest. Vergr.: etwa 200fach

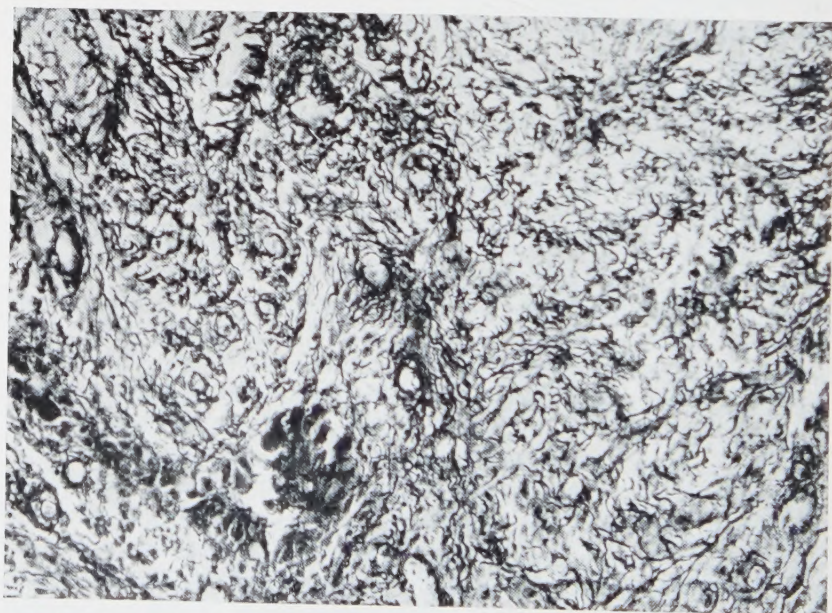


Abb. 2. Polypenstroma, Silberimprägnation nach GÖMÖRI. Dichtes präkollagenes Fasernetz, in der rechten Bildhälfte teilweise in Bruchstücke zerfallen. Vergr.: etwa 200fach

Allerdings konnten auch wir in einigen Fällen von Atrophie eine stärkere Kollagenisierung beobachten.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, daß für die Darstellung des Polypenstromas — ganz gleich welcher Zerfallsgrad vorliegt — die Goldner-Färbung am geeignetsten ist, wobei allerdings zu beachten ist, daß bei der blutigen Durchtränkung im infarzierten Po-

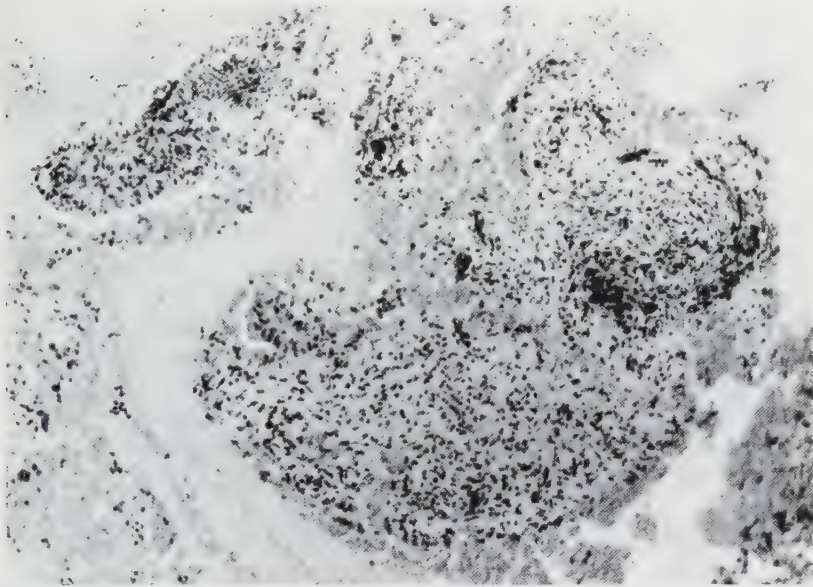


Abb. 3. Regressiv veränderter Stromakomplex bei unvollständiger Abstoßung (glanduläre Hyperplasie), H. E. Bei H. E. uncharakteristisches Bild, bei GOLDNER graugrüner Grundton. Bei Silberimprägnation keine Abgrenzungsmöglichkeit gegen Polypenstroma mit fortgeschrittenem Zerfall. Vergr.: etwa 200fach

lypen in einigen Abschnitten eine Überlagerung durch Blutmassen vorliegen kann. Der smaragdgrüne Grundton ist aber stets noch erkennbar.

Kommen wir nun zur Besprechung des färberischen Verhaltens „strukturloser Komplexe“, wie sie bei ovarieller Dysfunktion mit den im Endometrium nachweisbaren morphologischen Zeichen der unvollständigen Abstoßung beobachtet werden. Bei Fall II wurde histologisch eine glanduläre Hyperplasie der Uterusschleimhaut mit Zeichen der verlängerten Abstoßung festgestellt. Wie nicht anders zu erwarten, zeigen die vorwiegend basalisnahe gelegenen, rosafarbenen, „strukturlosen Bänder“ je nach ihrem Zerfallsgrad eine mehr oder weniger weitgehende Übereinstimmung mit regressiv verändertem Polypenstroma (Abb. 3). Es sind damit die gleichen differentialdiagnostischen Möglichkeiten gegeben. Die Kernstrukturen sind ebenso faserig, lang-

ausgezogen und zopfartig verflochten wie bei Fall I. Ein geringer struktureller Unterschied ergibt sich bei H.E. im vereinzelten Vorkommen von relativ gut erhaltenen, stark angefärbten ovalen Kernen. Ihre ringförmige oder nestartige Lagerung läßt daran denken, daß sie von Drüsenepithelien stammen. Ihr Nachweis stellt jedoch kein verlässliches diagnostisches Kriterium dar, vielmehr ermöglicht beim isolierten Auftreten der strukturlosen Bänder auch hier das unterschiedliche färbende Verhalten eine Abgrenzung. So sind Myometriumanteile bei der Färbung nach GOLDNER durch ihre gelbbraune Farbe wieder leicht von dem graugrünen Farbton der Grundsubstanz der fraglichen Komplexe zu unterscheiden. Dabei fällt auf, daß der graue Farbton je nach dem Grade des Zerfalls intensiver ausgeprägt ist. Dieses Phänomen bedingt bei der Goldnerschen Methode die Unsicherheit in der Abgrenzung solcher Komplexe gegenüber dem Stroma der atrophischen Schleimhaut. Diese ist bei GOLDNER ebenfalls graugrün angefärbt. Auch im van Gieson-Schnitt ist hier keine eindeutige Unterscheidung zu treffen, da das Graurosa der Endometriumanteile bei unvollständiger Abstoßung von dem rötlichen Grundton der altersatrophischen Schleimhaut nur durch allzu feine Nuancen verschieden ist. Abgrenzungsmöglichkeiten ergeben sich in einem solchen Fall bei Anwendung der Silberimprägnation nach GÖMÖRI. Jedoch ist bei der Beurteilung der Präparate der physiologische Wandel des Stromafaserbildes im Zyklusgeschehen ebenso zu berücksichtigen wie die Fibrillenverdichtung bei hyperplastischen Prozessen.

Grundsätzliche Erkenntnisse über die Faserstrukturen der Uterusschleimhaut sind gewonnen worden besonders durch die Arbeiten von HÖRMANN mit dem Nachweis eines zweifachen Netzsystems und SEKIBA, der die Strukturveränderungen in verschiedenen Lebensaltern und im menstruellen *Cyclus* studierte. WERMETER und später CENTARO und SERRA, letztere mit der Gömöri-Methode, widmeten ihre Aufmerksamkeit den Fibrillenveränderungen bei der glandulär-cystischen Hyperplasie. Eine zusammenfassende Darstellung der Gitterfaserstrukturen gibt STAEMMLER. Der Autor schneidet insbesondere auch die Probleme über die zur „Desimprägnation“ und Desmolyse führenden Vorgänge an.

Für die Wertung unserer Befunde, d.h. der strukturanalytischen Betrachtung regressiv veränderter Gewebekomplexe im Abrasionsmaterial, sind die Ergebnisse dieser Arbeiten insofern von Bedeutung, als sie zu einer vorsichtigen Deutung der in den Gömöri-Präparaten sich recht häufig darstellenden Faserzerfallsprozesse mahnen. So werden ohne Kenntnis der *Cyclus*phase (letzter Regeltermin) die Desimprägnation und Fibrillolyse in oberflächennahen Schleimhautschichten nicht ohne weiteres einem krankhaften Prozeß zuzuordnen sein, da derartige Strukturalterationen im Prämenstruum dem physiologischen Zerfall entsprechen. Andererseits wird der Nachweis eines verdichteten Fasernetzes nicht immer als Hinweis für das Vorliegen eines Gewebekomplexes aus der Basalis gelten können, da für die glanduläre Schleim-

hauthyperplasie ebenfalls das „sehr dichte Geflecht präkollagener Fasern“ (STAEMLER) charakteristisch ist. Doch sehen wir im Hinblick auf die letztere Frage eine Abgrenzungsmöglichkeit, so widersinnig es zunächst scheinen mag, durch die rückschrittlichen Veränderungen selbst. Während in erhaltenen Komplexen das Faserbild völlig gleichartig sein kann, ist der regressiv veränderte Schleimhautanteil bei unvollständiger Abstoßung im Imprägnationspräparat durch plumpe, schwarzgraue Faserbruchstücke und -spiralen gekennzeichnet, die wohl den Resten eines dichten Fasernetzes bei den in Rede stehenden Gewebsarten entsprechen können, aber bezüglich des Zerfallsgrades nur in der pars functionalis lokalisierbar sind. In der Basalis finden wir, außer bei schweren destruierenden Prozessen, regressive Veränderungen nur nach Art einer gering ausgeprägten Desimprägnation.

Über die formale Genese der regressiv veränderten Komplexe bei glandulärer Hyperplasie läßt sich allein auf Grund des färberischen Verhaltens keine sichere Aussage machen. Die Deutung ist durch die Tatsache erschwert, daß „Übergangsbilder“ nicht oder nur selten beobachtet werden. Der gelegentliche Nachweis blutig durchtränkter Schleimhautkomplexe läßt wohl daran denken, daß ein der hämorrhagischen Infarzierung ähnlicher Prozeß eine Rolle spielt. Der recht häufige Nachweis von Thrombenbildungen bei der Schleimhauthyperplasie — ein Prozeß, auf den später noch eingegangen wird — könnte dafür sprechen. Eine Teilursache der verzögerten oder verlängerten und damit unvollständigen Abstoßung ist dann die erschwerte Desmolyse des verstärkten und verdichteten Gitterfasernetzes der hyperplastischen Schleimhaut. Aus dieser Diskrepanz zwischen physiologisch notwendigem Abbau und pathologisch gesteigerter Widerstandsfähigkeit resultiert ein Schleimhautbild mit dem „Nebeneinander“ erhaltener und regressiver Gewebekomplexe. Doch werden mechanische, druckatrophische Vorgänge als wesentliche Teilfaktoren bei den rückschrittlichen Veränderungen auch nicht zu unterschätzen sein. Zu dieser Annahme gelangte auch ZACHARIAE bei seinen Untersuchungen über Veränderungen der Uterusschleimhaut bei Myomen. Er fand neben der schrägen Anordnung der Drüsenschläuche „eine Verminderung der Regenerationsfähigkeit, Inaktivitätszeichen, stärkere Anfärbbarkeit der Kerne, eine später einsetzende fibromatöse Umwandlung des Stromas und gelegentlich bindegewebige Umwandlung von Myometriummanteilen.“ Folgen wir diesen Beschreibungen druckatrophisch bedingter regressiver Veränderungen im Hinblick auf das Stromabild, so ist die Identität mit den von uns beschriebenen offensichtlich. Daß die Druckatrophie nicht allein durch Myome verursacht wird, sondern neben „anderen mechanischen Belastungen“ durch eine „einfache Hyperplasie“ bedingt sein kann, hat der Autor hervorgehoben.

Für unsere Untersuchungen kann dieses Ergebnis mit als Hinweis für die Entstehungsbedingungen regressiver Veränderungen in der Uterusmucosa gelten. Inwieweit allerdings der Nachweis der in Rede stehenden Schleimhautkomplexe auch als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen eines Uterus myomatosus gewertet werden kann, dürfte schwer abzuschätzen sein; denn wie betont, die die regressiven Veränderungen auslösenden Faktoren sind außerordentlich vielfältig.

Die im Fall III anzutreffenden „homogenen Komplexe“ können wohl im Hinblick auf das Gesamtbild als regressive Veränderungen bei verzögerter funktioneller Rückbildung (regressive Transformation post partum und bei Abort, OVERBECK) gedeutet werden. Sie stellen sich im H.E.-Schnitt als plumpe, hyaline Komplexe von blaßroter Farbe dar, die gelegentlich bei oberflächennaher Lagerung schwach angedeutet eine deziduale Felderung ahnen lassen. Vereinzelt lassen kleinere Bezirke bei Lage in basalisnahen Abschnitten an eine Reorganisation denken. Hier zeigt sich auch häufig eine Verbreiterung und Homogenisierung von Gefäßwänden. Auch das umgebende Stroma ist von breiten, oft girlandenartig gewundenen homogenen Bändern durchsetzt. Werden derartige Komplexe bei der Routineuntersuchung im H.E.-Präparat isoliert angetroffen, ergeben sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber: 1. zusammengesinterten hämolysierten Blutmassen; 2. größeren „hyalinen Thromben“ (Fall IV); 3. Ödemseen bei glandulär-cystischer Hyperplasie (Fall V); 4. hyalin verquollenen Myometriumanteilen. Das unterschiedliche färberische Verhalten vermag auch hier zur Klärung beizutragen. Bei Goldner-Färbung stellt sich zusammengesintertes Blut in einem schmutzigbraunen Farbton dar und läßt sich somit deutlich vom Gelbbraun der Myometriumanteile, vom Blaßgrün der strukturlosen Komplexe bei unvollständiger Abstoßung (Fall II), vom intensiven Grün hyalin gequollener Kapillärwänden und umgebenden Stromas, vom Braungrau „hyaliner Thromben“ und vom unterschiedlichen Verhalten der „Ödemseen“ abgrenzen, die sich, offenbar je nach ihrer Entwicklungsphase, in Übergängen von Gelb zu Karmesinrot färben. Die vanGieson-Präparate ergeben keine signifikanten Unterscheidungsmerkmale. Bessere Abgrenzungsmöglichkeiten bietet wiederum die Faserdarstellung nach GÖMÖRI. Man findet hierbei, daß die in Rede stehenden Gewebekomplexe, die bei vorausgegangener Schwangerschaft häufig im Endometrium angetroffen werden, bei oberflächennaher Lagerung mitunter noch schattenhaft das weitmaschige Fibrillennetz der Decidua graviditatis erkennen lassen. In basalisnahen Abschnitten sind dagegen vielfach zirkulär oder zumindest annähernd konzentrisch verlaufende Faser Elemente als Gefäßwandanteile nachweisbar. Im Bereich des diese Gefäße umgebenden Stromas ist innerhalb der hyalinen Komplexe, wie auch z.T. in der

Peripherie das Fasernetz des Stromas in Bruchstücke zerfallen oder, wie auch häufiger zu beobachten war, zu engen Maschen zusammengedrängt. Auffallend war, daß in keinem dieser Fälle bei der Weigert-schen Färbung eine fibrinpositive Reaktion erzielt wurde. Das Fehlen von Fibrinoidablagerungen wäre bei einer Extrauterin gravidität verständlich, wenn man sich die Anschauung zu eigen machte, daß Ablagerung fibrinoider Massen eine „lokale Antigen-Antikörperreaktion auf Grund fetaler Antigene bei intrauteriner Gravidität“ (KLINGE, KNEPPER) ist. Bei unseren dieser Untersuchungsgruppe zuzurechnenden Fällen handelt es sich aber ausschließlich um intrauterine Aborte und post-partum-Zustände. Für den fehlenden Nachweis fibrinoider Ablagerungen in unseren Präparaten dürfte als Erklärung die von HINZ und TERBRÜGGEN vertretene Auffassung zutreffen, daß sich das Fibrinoid stets nur im eigentlichen Nidationsbett findet, so daß bei vorheriger Abstoßung des Eies mit der umgebenden Decidua basalis und capsularis von der Curette nur noch Teile der Decidua parietalis erfaßt werden. Da wir bewußt im Hinblick auf unsere Fragestellung unklare Fälle, d.h. solche wählten, in denen regressive Veränderungen die Diagnosestellung erschwerten, wäre es denkbar, daß es sich stets um Präparate handelte, bei denen die Eiabstoßung einschließlich umgebender Schleimhaut bereits weitgehend erfolgt war, so daß infolge dieses fortgeschrittenen post-partum- oder post-abortum-Zustandsbildes die „klassischen“ Kriterien der vorausgegangenen Schwangerschaft nicht mehr nachweisbar waren.

Das färberische Verhalten sogenannter hyaliner Thromben (Fall IV) und des Stromaödems (Fall V) soll nur kurz gestreift werden, da es sich hierbei nicht um regressiv veränderte *Gewebskomplexe* im Sinne der oben gegebenen Definition handelt. Ihre Erörterung ist jedoch insofern erforderlich, als sowohl die Thrombenbildung als auch das Stromaödem formalgenetisch gesehen als Teilfaktoren bei der Entwicklung rückschrittlicher Veränderungen im Endometrium eine Rolle spielen können. So ist es durchaus möglich, daß — wie zuvor angedeutet — dem durch Infarzierung bedingten Schleimhautzerfall der thrombotische Gefäßverschluß vorausgeht und die Desimprägnation und Fibrillolyse durch die Entwicklung eines Stromaödems eingeleitet wird. Auch zeigt die Abb. 4, wie sich aus einem hyalinen Thrombus durch Herauslösung aus dem Gewebsverband ein isoliert liegender, in die oben aufgezeigten differentialdiagnostischen Erwägungen mit einzubeziehender Komplex entwickeln kann.

Auf die färberischen Eigenschaften der hyalinen Thromben ist bereits bei der Besprechung von Fall II und III eingegangen worden. Die dabei sich ergebenden Abgrenzungsmöglichkeiten werden jedoch hinsichtlich ihrer Signifikanz von dem färberischen Effekt des histo-

chemischen Polysaccharidnachweises nach McMANUS und HOTCHKISS (PJS-Reaktion) übertroffen. So zeigt der Schwangerschaftsrest (Fall III), im H.E.-Präparat als nahezu strukturloser homogener oder hyaliner Komplex in Erscheinung tretend, im Hauptversuch nach HOTCHKISS einen kräftigen, dunkelrubinroten Farbton. Die regressiv veränderte, unvollständig abgestoßene Schleimhaut bei der glandulären Hyperplasie (Fall II) ist blaßrot bis rosa. Der hyaline Thrombus (Fall III) ist streifig

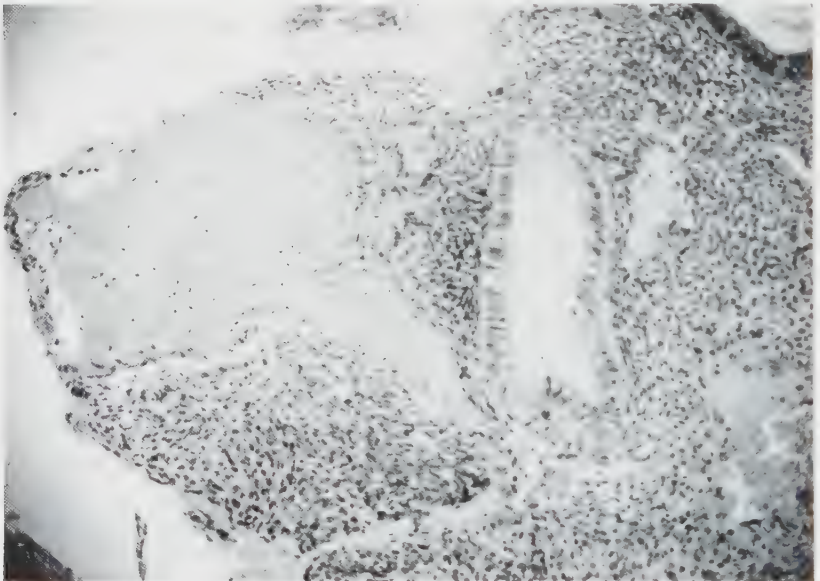


Abb. 4. Oberflächennaher hyaliner Thrombus, H.E. Beginnende Herauslösung aus dem Stromaverband. Bei GÖMÖRI keine Faserstrukturen. Vergr.: etwa 200fach

blaßviolett getönt, während die Ödemseen im Stroma (Fall V) Farbübergänge von blaßrosa bis intensiv rotviolett erkennen lassen.

Die von CRAMER und KLÖSS nachgewiesene verstärkte und über die übliche Zeit anhaltende Glykogenproduktion und Sekretion nach Abort und Extrauterin gravidität könnte den sehr deutlichen positiven Ausfall der PJS-Reaktion für unsere zu Gruppe III zugehörigen Fälle erklären. Dem Einwand, daß sich die PJS-positiven Substanzen im Drüsensekret und nicht im Stroma (in unserem Falle handelt es sich ja zumeist um regressiv veränderte *Stromakomplexe*) finden, kann mit dem Hinweis begegnet werden, daß mit dem Schleimhautzerfall auch die Möglichkeit der „Stromadurchtränkung“ durch Sekret gegeben ist. Ein solcher Prozeß wäre möglich durch einen „Drüsenaufbruch“, wie er in Abb. 5 und 6 dargestellt ist. Das gleiche Bild wirft unseres Erachtens auch ein Licht auf die Genese des Stromaödems. Wir glauben nicht,

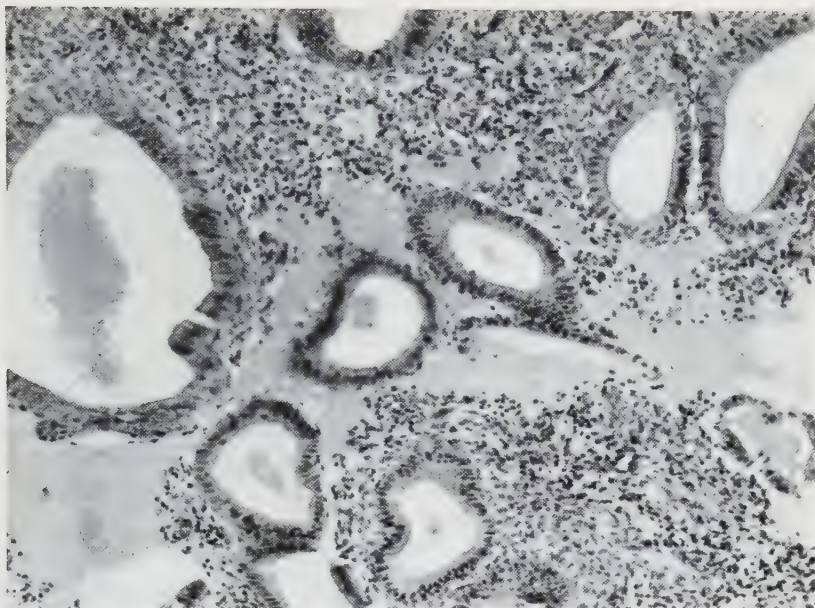


Abb. 5. Stromaödem bei glandulärer Hyperplasie, vorwiegend um Drüsen lokalisiert. Färbung: H.E. Vergr.: etwa 200fach

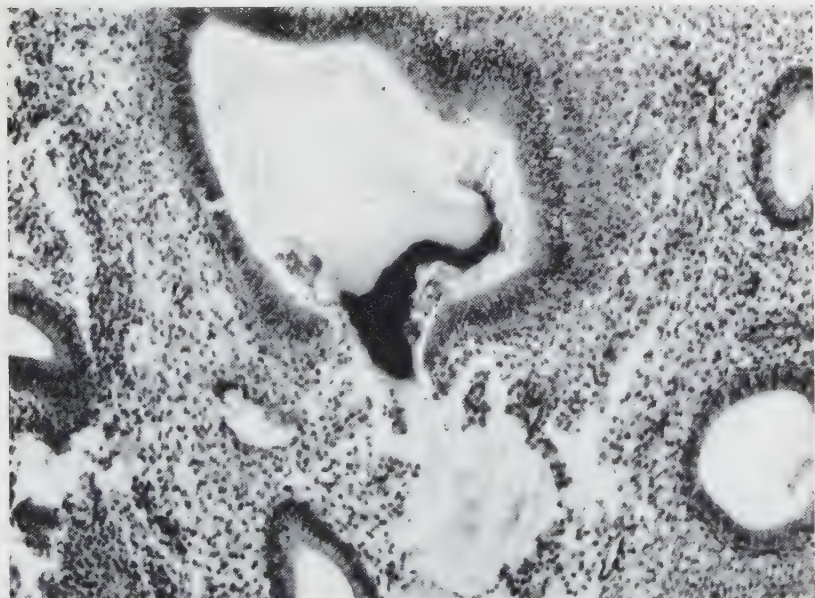


Abb. 6. Drüsenaufruch mit Sekretabfluß ins umgebende Stroma. Färbung nach WEIGERT. Vergr.: etwa 200fach

daß ein Schleimhautödem *allein* Folge einer Blutliquordurchtränkung ist bei Störungen in der terminalen Strombahn (CRAMER). Nicht allein das Fehlen einer Möglichkeit der färberischen Abgrenzung (bei sämtlichen aufgeführten Färbungen einschließlich der PJS-Reaktion) von Drüsensekret und Stromaödem bestimmte uns zu dieser Annahme, sondern auch die Hinweise, daß die ovarielle Dysfunktion als eigentliche Ursache des Ödems anzusehen ist. Wenn CRAMER in der terminalen Strombahn den Angriffspunkt bzw. das Erfolgsorgan einer ovariellen Insuffizienz und „zentral-nervöser Impulse“ sieht und die Durchblutungsstörungen mit nachfolgendem Ödem im Sinne der Rickerschen Lehre deutet, so darf unseres Erachtens der direkte Weg, nämlich die sekretorische Fehlleistung infolge ovarieller Dysfunktion, nicht ganz außer acht gelassen werden. Auf die Möglichkeit einer derartigen Entwicklung des Ödems durch Übertritt von Drüsensekret ins Stroma bei ovarieller Dysfunktion wurde bereits früher hingewiesen (ELSTER, HEILMANN, OTTO).

Zusammenfassung

Regressiv veränderte Gewebekomplexe stellen einen häufigen Befund in histologischen Schnitten von Abrasionsmaterial dar. Ihre strukturelle Analyse und mithin ihre Zuordnung zu einer bestimmten Gewebsformation ist erschwert, wenn das übrige Schleimhautbild keine sicheren Rückschlüsse auf die causale oder formale Genese der rückschrittlichen Veränderungen zuläßt oder ein derartiger Komplex isoliert liegend angetroffen wird. Bei der in der Routineuntersuchung angewandten H.E.-Färbung ergeben sich bei fortgeschrittenen regressiven Veränderungen differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von Polypenstroma, Endometriumanteilen mit Zeichen der verzögerten oder verlängerten unvollständigen Abstoßung bei ovarieller Dysfunktion, altersatrophischen Uterusschleimhautkomplexen, von Gewebsbildern bei verzögerter Rückbildung post partum und post abortum, hyalin verquollenen Myometriumanteilen und Stromaanteilen der Basalis. In der Anwendung verschiedener Färbemethoden wurde die Möglichkeit einer Strukturanalyse derartiger Gewebekomplexe erblickt. In Verfolg dieses Zieles wurden aus 690 Curetten 200 Fälle mit stark ausgeprägten regressiven Veränderungen herausgesucht und hinsichtlich einander entsprechender charakteristischer Gewebekomplexe geordnet. Von diesen Präparaten wurden 28 systematisch durchgefärbt.

Als die für die praktische Diagnostik zur Analyse regressiv veränderter Komplexe günstigsten Methoden erwiesen sich die Goldner-Färbung und die Silberimprägnation nach GÖMÖRI. So ist bei ersterer der intensiv smaragdgrüne Farbton auch bei fortgeschrittenen rückschrittlichen Veränderungen charakteristisch für das Polypenstroma, während das Stroma der unvollständig abgestoßenen Schleimhaut bei

glandulärer Hyperplasie durch den weitgehenden Zerfall des Gitterfasernetzes gekennzeichnet ist. Bei der Beurteilung des Faserbildes ist jedoch der cyclusgebundene Wandel der Fibrillenstruktur zu berücksichtigen. Homogene Komplexe bei verzögerter Rückbildung als post-partum- bzw. post-abortion-Zustandsbilder werden bei der histochemischen Reaktion nach McMANUS und HOTCHKISS besonders hervorgehoben. Der sehr intensive färberische Effekt beruht wohl auf der Beobachtung, daß nach Abort eine verstärkte Glykogenproduktion und Sekretion erfolgt. Die bei glandulärer Schleimhauthyperplasie häufig nachweisbaren hyalinen Thromben, die ebenfalls als isolierte Komplexe angetroffen werden können, sind im Gömöri-Präparat stets frei von Faserstrukturen. Auf ihre Rolle hinsichtlich des Vorgangs beim Schleimhautzerfall wird hingewiesen. Im gleichen Zusammenhang wird das sogenannte Stromaödem erörtert und seine Entstehung bei der ovariellen Dysfunktion auch auf Sekretabfluß ins Stroma zurückgeführt.

Literatur

CENTARO e SERRA: Arch. De Vecchi Anat. pat. **12**, 1031 (1944). Zit. nach M. STAEMMLER, Arch. Gynäk. **182**, 445 (1953). — CRAMER, H.: Über die Pathogenese des Schleimhautödems im Corpus uteri. Zugleich ein Beitrag zum Entstehungsmechanismus pathologischer Blutungen. Arch. **181**, 549 (1952). — CRAMER, H., u. O. KLÖSS: Verbesserung des Funktionsdiagnostik am Endometrium durch routinemäßige histochemische Darstellung der Polysaccharide. Arch. Gynäk. **185**, 739 (1956). — ELSTER, K., G. HEILMANN u. H. OTTO: Eine histomorphologische Formvariante der Uterusschleimhaut bei ovarieller Dysfunktion. Arch. Gynäk. **190**, 31 (1957). — HINZ, E., u. A. TERBRÜGGEN: Extrauteringravidität und Mucosa uteri. Arch. Gynäk. **182**, 230 (1952). — HÖRMANN, K.: Über das Bindegewebe der weiblichen Geschlechtsorgane. Arch. Gynäk. **86**, 404 (1908). — HOTCHKISS, R. D., I. F. A. McMANUS u. J. E. CASON: Aus Histochemische Methoden. Eine Sammlung, herausgeg. von WALTER LIPP. München: R. Oldenbourg 1954. — KLINGE, F.: Das hyperergische Infiltrat. Ergebn. allg. path. Anat. Path. **27**, 278 (1933). — KNEPPER, R.: Der histologische Befund der Uterusschleimhaut bei Extrauteringravidität. Zbl. allg. Path. Anat. **64**, 327 (1935/36). — OVERBECK, L.: Das Endometrium bei abgestorbener Tubargravität. Virchows Arch. path. Anat. **324**, 409 (1953). — SEKIBA, D.: Zur Morphologie und Histologie des Menstruationszyklus. Arch. Gynäk. **121**, 36 (1924). — STAEMMLER, M.: Untersuchung über die Bedeutung der Gitterfasern im Stroma der Uterus-Schleimhaut. Arch. Gynäk. **182**, 445 (1953). — WINTER, G. F.: Über Varianten des Endometriums. Z. Geburtsh. Gynäk. **145**, 201 (1955). — WERMBTER, F.: Über die Bindegewebsfibrillen der Uterusschleimhaut mit besonderer Berücksichtigung der Hyperplasie glandularis. Virchows Arch. path. Anat. **253**, 735 (1924). — ZACHARIAE, F.: Endometrial changes in uterine fibromyoma. With a special view to the diagnostic value of atrophic endometrium. Acta path. microbiol. scand. **35**, 437 (1954).

Dozent Dr. K. ELSTER,
Erlangen, Pathologisches Institut der Universität

L e b e n s l a u f

Am 5. Mai 1933 wurde ich, Günter Ludwig Spanknebel als Sohn des Stabsmusikmeisters Georg Spanknebel und seiner Ehefrau Clara geb. Weingärtner, in Stuttgart geboren.

Berufliche Versetzungen meines Vaters brachten die Familie über Hofgeismar und Berlin 1937 nach Regensburg. Hier besuchte ich von 1939 bis 1943 die Volksschule, anschließend das Neue Gymnasium, wo ich am 17. Juli 1952 das Reifezeugnis erhielt. Im November 1952 ließ ich mich an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Philosophisch-Theologischen Hochschule in Regensburg für zwei Semester immatrikulieren und setzte mein Universitätsstudium im Wintersemester 1953 an der medizinischen Fakultät der Universität Erlangen unter Anrechnung der beiden naturwissenschaftlichen Semester fort. Hier legte ich im Februar 1955 die ärztliche Vorprüfung ab und bestand am 1. August 1958 das medizinische Staatsexamen.

Seit 1. September 1958 bin ich am Pathologischen Institut der Universität Erlangen als Medizinalassistent tätig.

